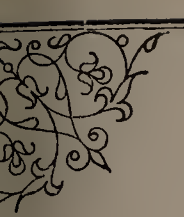
8




Zur Kenntnis der Metastasenbildung bei Carcinomen.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt der

Hohen medizinischen Fakultät

der

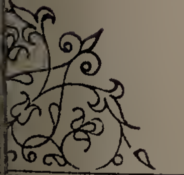
Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg i. B.

von

Ernst Graf,

approb. Arzt

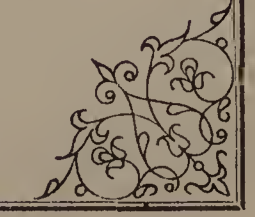
aus Nürnberg.



Nürnberg.

Druck von J. L. Stich.

1903.





Zur Kenntnis der Metastasenbildung bei Carcinomen.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt der

Hohen medizinischen Fakultät

der

Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg i. B.

von

Ernst Graf,

approb. Arzt

aus Nürnberg.

Nürnberg.

Druck von J. L. Stich.

1903.

Digitized by the Internet Archive
in 2018 with funding from
Wellcome Library

https://archive.org/details/b30603432

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit

gewidmet.

Dekan:

Prof. Dr. Kiliani.

Referent:

Geh. Hofrat Prof. Dr. Ziegler.

Wie bekannt, geht die Metastasierung der Carcinome sowohl auf dem Lymph- als auch auf dem Blutwege vor sich, vielleicht häufiger auf dem Lymphwege.

Carcinomzellen gelangen in die Lymphgefäße hinein und dieselben als Straße benützend, in die regionären Lymphdrüsen. Bei dieser Verschleppung der Krebskeime können nun die größeren vom Primärherde wegführenden Lymphgefäße vollständig unversehrt bleiben oder wenigstens keine sichtbare krebsige Erkrankung aufweisen, oder man fühlt sie als dicke, derbe, vielfach mit Knoten besetzte Stränge von dem primären Krebsherd zu den benachbarten Drüsenpaketen ziehen.

Von einer metastatisch krebsig erkrankten Lymphdrüse aus können nunmehr in alle benachbarten Lymphdrüsen Carcinomkeime importiert werden, andererseits kommt es aber auch vor, daß allen Lymphdrüsen einer Region gleichzeitig durch die Vasa afferentia Keime zugeführt werden und sie auf diese Weise alle gleichzeitig erkranken. Natürlich kommt bei diesem Weitergreifen des Krebses von einer Lymphdrüse auf eine andere ebenso häufig auch die Verbreitungsart des Carcinoms vor, welche es bei seinem lokalen Wachstum, seinem Fortschreiten von der Stelle seiner primären Entwicklung in die nächste Umgebung zeigt: das infiltrative, kontinuierliche Einwachsen des krebsigen Epithels in das benachbarte normale Gewebe.

Auf diese Weise erkrankt also eine Lymphdrüse nach der anderen; aus den regionär erkrankten Lymphdrüsen gelangen die Keime in die mehr zentral gelegenen, und schließlich kommt es soweit, daß, wie Borst sich ausdrückt,

„die ganze Lymphdrüsen- und Lymphgefäßstraße vom Primärherd bis zur Einmündungsstelle der Lymphbahn in die Blutbahn sekundär krebsig erkrankt ist“, wenn nicht vorher ein lebenswichtiges Organ metastatisch carcinomatös wird und das betreffende Individuum infolgedessen vorher schon zu grunde geht.

Nicht unerwähnt will ich bei dieser Verbreitung des Carcinoms auf dem Lymphwege die Möglichkeit einer retrograden Verschleppung der Krebszellen lassen. Wegen des sehr geringen Druckes im Lymphgefäßsystem kommt es leicht zu Stauungen und infolgedessen zu einer Rückströmung der Lymphe. Diese Rückströmung kann nun von der Geschwulstmasse im Stammgefäße kleinere oder größere Partikel abspülen und mit sich fortreißen, bis sie irgendwo stecken bleiben und eine neue retrograde Metastase bilden.

Der zweite Weg, den Carcinomzellen bei ihrer Metastasierung einschlagen können, ist, wie schon gesagt, der Blutweg. Früher wurde vielfach die Ansicht vertreten, daß die Generalisation des Carcinoms vornehmlich nur auf dem Lymphwege, die der Sarkome auf dem Blutwege stattfinde. Virchow in seinem Werke über die Geschwülste betont dies mehrfach, und auch Lücke äußert sich: „Die Verbreitung der Sarkome scheint vorzugsweise oft durch die Blutgefäße zu erfolgen, verhältnismäßig wenig durch die Lymphbahn, während das Carcinom das entgegengesetzte Verhalten zeigt.“ Auch in Tillmanns Vortrag über die Ätiologie und Histogenese des Carcinoms ist folgende Stelle zu finden: „Embolische Carcinommetastasen durch Einbruch eines primären Carcinoms oder eines sekundären Carcinomknotens in die Blutbahn mit entsprechender allgemeiner Carcinose beobachtet man bekanntlich seltener, während sie bei den vom Blutgefäßbindegewebsapparat ausgehenden Sarkomen die Regel bilden.“

Es sind aber immer zahlreichere Fälle bekannt geworden, bei denen das Carcinom nachgewiesenermaßen bei seiner Ausbreitung den Blutweg bevorzugte. Nicht nur konnte man aus dem besonderen Sitz der Metastase mit Sicherheit betreffs

des Weges, den die Carcinomzellen vom Primärherde zu dem sekundären Herde einschlugen, schließen, daß die Blutgefäße zum Transport gedient haben müssen, sondern es wurde auch direkt der Einbruch der Carcinomzellen in Venen im mikroskopischen Bilde genau beobachtet.

Müller kommt in einer Zusammenstellung von bösartigen Neubildungen zu der schließlichen Ansicht:

„Wir halten es demnach nicht mehr für richtig, im allgemeinen zu sagen, die Metastasierung geschieht beim Carcinom auf dem Lymphwege, beim Sarkom auf dem Blutwege, glauben vielmehr gezeigt zu haben, daß es den wirklichen Verhältnissen mehr entspricht, wenn man sich ausdrückt: Die Metastasierung der malignen Tumoren geschieht auf dem Blutwege. Beim Carcinom vermittelt in der Mehrzahl der Fälle der Lymphstrom den Übertritt der metastatischen Keime in den Blutstrom, während das Sarkom seine Metastasen meist direkt dem Blutstrome übergibt.“

Vor allem aber wissen wir durch die Studien Goldmanns, daß es überaus häufig vorkommt, daß Carcinomzellen in die Blutgefäße einbrechen und dadurch die lokale Verbreitung des Carcinoms bedingt wird.

Es würde zu weit führen, wollte ich mich näher auf die so vieles zur Entscheidung in der Streitfrage darbietende Arbeit einlassen; ich verweise nur auf die ausführliche, detaillierte Beschreibung der histologischen Vorgänge bei der Metastasierung im Blutgefäßsystem, auf die feine Beobachtung und Schilderung der Veränderungen in den Gefäßwänden und des unterschiedlichen Verhaltens der Arterien und Venen.

Sind also Krebszellen in ein Blutgefäß gelangt, so tritt zunächst ein kontinuierliches Weiterwachsen und fortwährendes Aneinanderreihen von Geschwulstzellen im Lumen, d. h. an den Wänden der Gefäße ein, und zwar im Sinne der Stromrichtung. Diese Ausbreitungsart des Carcinoms im Lumen der Gefäße ist von vielen Autoren, wie: Pässler, Ziegler, Leichtenstern, Borst und anderen, in Form von carcinomatösen Thromben in den Gefäßen der verschiedensten Organe nachgewiesen worden. Von diesen Thromben können nun einzelne

oder auch gleich größere Zellpartikel fortgeschwemmt werden, und damit ist die Generalisation des Carcinoms im ganzen Organismus bewerkstelligt: die Keime bleiben irgendwo stecken, vermehren sich durch Teilung, füllen das ganze Lumen der kleinsten Gefäße aus, wachsen durch die Gefäßwandung hindurch, und die Invasion der Krebszellen in das perivaskuläre Gewebe ist fertig. Lunge, Leber und Knochenmark werden bei der Blutgefäßmetastase besonders häufig der Sitz des sekundären Carcinoms; seltener erkranken die Nieren und die Milz metastatisch am Krebs.

Im allgemeinen treten die Metastasen in diesen Organen in Form von Knoten im Innern und in knotigen Hervorhebungen an der Oberfläche des betreffenden Organs auf. Es kommt auch vor — man spricht dann von einer allgemeinen Carcinose —, daß Krebskeime über den ganzen Körper hin verschleppt werden, daß alle Organe von Krebsknoten und Krebsknötchen besät sind.

Im pathologischen Institut zu Freiburg i. B. kam am 30. Dezember 1902 ein Fall von recidivierendem Mamma-Carcinom mit ausgebreiteten Metastasen zur Sektion, und zwar zeigte der Fall makroskopisch und mikroskopisch interessante Verhältnisse.

Von vornherein fiel es sehr auf, daß nur ganz vereinzelt metastatische Krebsknötchen in den Organen zu sehen waren. Weiter war merkwürdig, daß andere Organe, wie Uterusschleimhaut und Ovarien, eine diffuse Verdickung und gleichmäßige Volumzunahme aufwiesen, sodaß man den Eindruck von primären Tumoren bekommen konnte.

Um die näheren histologischen Verhältnisse zu eruieren und einen Zusammenhang mit der schon lange sichergestellten krebsigen Erkrankung der Brustdrüse festzustellen, wurden verschiedene Organteile entnommen und einer genauen mikroskopischen Untersuchung unterzogen.

Bevor ich zu dem Resultate dieser Untersuchung übergehe, will ich zunächst einen Auszug aus der Krankengeschichte und das Sektionsprotokoll anführen.

Frau Adelheid Weißenberger, Gipsersfrau, 42 Jahre alt, ist am 15. September 1902 wegen einer Brustdrüsengeschwulst in die chirurgische Klinik zu Freiburg aufgenommen worden. Die Frau gibt an, daß die Geschwulst sehr rasch gewachsen sei.

Die Diagnose lautet auf ein weiches, mit dem Pectoralis fest verwachsenes Mamma-Carcinom. Drüsen in der Achselhöhle stark angeschwollen.

Operation: Amputatio mammae. Ausräumung der Achselhöhle.

Verlauf: Wundheilung in 5—6 Wochen. Ambulante Behandlung.

Am 16. Dezember wird Patientin von neuem aufgenommen wegen eines Recidivs.

Befund: Lokales Drüsenrecidiv. Hochgradiges Ödem des linken Armes. Patientin kann nicht gehen, wegen Rückenschmerzen. Ödeme an den Beinen. Pleuritisches Exsudat links.

Verlauf: Punktion des Exsudats am 20. Dezember. Herzschwäche.
29. Dezember Exitus unter rascher Zunahme des Exsudats.

Sektion am 30. Dezember 1902, 11 Uhr a. m.

Protokoll:

Diagnose: Anämie des Gehirns. Anämie der Mundschleimhaut. Struma. Adenomknoten der Schilddrüse mit sekundären Veränderungen. Operiertes, recidivierendes Carcinom der Mamma. Pleuritis sinistra. Ödem und Anämie der rechten Lunge.

Milztumor. Anämie der Nieren. Hypertrophie der Ovarien. Kleine Ovarialcyste rechts.

Metastasen in Leber und Milz.

Protokoll: Mittelgroße, weibliche Leiche, mäßige Muskulatur, gutes Fettpolster. In der Gegend der linken Mamma eine zum Teil verheilte Wunde, die streckenweise mit Eiter belegt ist. In der Nachbarschaft ein Kranz von derben Knötchen. Beim Loslösen der Haut sieht man in der linken

Brustmuskulatur unter der Operationswunde zahlreiche weiße, zum Teil mit einander konfluierende Knötchen.

Schädel: Schädeldach dick, regelmäßig gebaut, anämisch. Die Dura mater anämisch, glänzend, ohne Auflagerungen. Die zarten Hirnhäute sind glänzend, durchsichtig. Die Gefäße enthalten wenig Blut. Die Seitenventrikel wenig klare Flüssigkeit; sie sind nicht erweitert. Substanz der Großhirnhemisphären außerordentlich anämisch, ebenso die basalen Ganglien und das Kleinhirn.

Halsorgane: Zungen- und Pharynxschleimhaut blaß. Trachealschleimhaut anämisch. Lymphdrüsen des Halses nicht verändert. Schilddrüse stark vergrößert. Am Mittellappen drei Knoten, welche sich aus gelbem Parenchym und hämorrhagischen Stellen zusammensetzen. Der rechte Lappen enthält teils mit Colloid gefüllte Cysten, teils schleimige Stellen, teils gelblich-weißes Parenchym. Linker Lappen: gelblich-weisses, zum Teil hämorrhagisches Parenchym.

Brustorgane: Nach Eröffnung der Brusthöhle zeigt es sich, daß das vordere Mediastinalgewebe verhärtet ist. Rechts einige strangförmige Verwachsungen der Pleurablätter. Links totale Verwachsungen an der vorderen Circumferenz. Beiderseits mäßiger Flüssigkeitserguß. Im Pericard etwas klare Flüssigkeit. Verdicktes parietales Blatt des Pericards mit der linken Pleura verwachsen. Auf der Innenwand des parietalen Blattes des Pericards einzelne kleine Hämorrhagien und weiße Knötchen. Herz selbst frei von letzteren.

Herz: Muskulatur blaß, gelblich, schlaff. Im rechten Herzen Speckgerinnsel und wenig wässeriges Blut. Pulmonalklappen zart, ohne Besonderheiten. Ostium atrioventriculare dextrum für drei Finger durchgängig. Im linken Herzen ebenfalls Speckgerinnsel. Aortenklappen unverändert; Ostium atrioventriculare sinistrum für zwei Finger durchgängig.

Lunge: Linke Lunge klein, komprimiert, hauptsächlich im Bereich des Unterlappens. Die Oberfläche des komprimierten Teiles nicht glänzend, mit dünner Fibrinauflagerung bedeckt. An der Spitze einige kleine, weißliche Flecken. Der Ober-

lappen ist noch lufthaltig und entleert auf Druck seröse, mit Luftblasen vermischte Flüssigkeit. Der Unterlappen ist luftleer, blaurot gefärbt. Rechte Lunge voluminöser, überall lufthaltig. Pleura glänzend, mit Ausnahme der Stellen mit den bindegewebigen Auflagerungen. Auf dem Durchschnitt blaß, anämisch. Auf Druck entleert sich schaumige Flüssigkeit. Bronchien ohne Besonderheiten.

Milz: Länge 18, Breite 10, Dicke 5 cm.

Oberfläche glänzend. In der Kapsel kleine weiße Knötchen, die sich nicht über das Niveau erheben. Auf dem Durchschnitt ist die Pulpa weich, zerfließlich, bräunlich. Trabekel undeutlich, Follikel leicht geschwollen.

Nieren: Links: Kapsel gut abziehbar. Größe normal. Farbe blaß. Venae stellatae sehr deutlich. Durchschnitt normal. Rechts: Unter der Kapsel kleine narbige Einziehungen, sonst wie links.

Genitalien: Beide Ovarien vergrößert, kugelig, hart. An der Oberfläche einzelne kleine bis erbsengroße durchscheinende Bläschen, die etwas über die Oberfläche prominieren.

Uterus normal groß. Im Cavum Blutkoagulum, das dasselbe ausfüllt und der Schleimhaut locker aufsitzt. Schleimhaut selbst sehr aufgelockert und verdickt.

Blasenschleimhaut blaß. Im Fundus einige weißliche Knötchen, ein wenig prominierend.

Magen: Dilatiert. Schleimhaut blaß, ohne Besonderheiten.

Darm: Duodenum, gallig gefärbter Inhalt. Der übrige Dünn- und Dickdarm zeigt keine Besonderheiten. Die Schleimhaut ist blaß. Im Dickdarm fester Inhalt.

Pankreas: Blaß, ohne Besonderheiten.

Leber: Vergrößert. An der Oberfläche weiße Knötchen bis zum Durchmesser von $^1/_2$ cm. Auf dem Durchschnitt bräunlich. Acinuszeichnung undeutlich. Im Lebergewebe ebenfalls einige kleine weiße, nicht über erbsengroße Knötchen.

Histologische Untersuchung.

Zum Zwecke der histologischen Untersuchung der verschiedenen Organe wurden folgende Schnitte hergestellt: 1. Vom rechten und vom linken Ovarium; 2. vom Uterus; 3. vom Uterusausguß; 4. von verschiedenen Stellen der Haut; 5. von zwei verschiedenen Stellen der Leber; 6. ein Lungen-Pleura-Pericard-Schnitt.

Zunächst wurde bei allen Schnitten die Hämatoxylin-Eosin-Färbung angewendet.

Einige Schnitte wurden nach van Gieson behandelt. Schließlich wurde bei einigen Schnitten noch auf elastische Fasern, um das Verhalten der Blutgefäße gut studieren zu können, gefärbt.

1. Rechtes Ovarium.

Dasselbe fällt makroskopisch durch seine Größenzunahme auf; man sieht nirgends Prominensen, das Organ scheint in toto gleichmäßig vergrößert. Am vorderen unteren Ende sieht man eine etwa erbsengroße Cyste.

Der Schnitt ist so gelegt, daß das Ligamentum latum und die Tube in den Schnitt kommen. Was die Tube angeht, so ist diese ohne Besonderheiten und zeigt keine Veränderungen.

Die Gefäße dagegen, und zwar durchweg dünnwandige venöse Gefäße am Hilus des Ovariums, sind mit Zellenmassen ausgefüllt, und zwar so, daß diese das Lumen zum Teil vollständig ausfüllen, zum Teil noch mehr oder weniger große Räume freilassen, die von roten Blutkörperchen eingenommen sind. In den Verzweigungen der Ovarialgefäße, d. h. den kleineren Gefäßen, in der Substanz des Ovariums selbst, sind auch die obturierenden Zellenhaufen entsprechend kleiner. Nur vereinzelt sieht man noch längere und breitere Züge solcher Zellengruppen oder größere, rundlichere Anhäufungen, d. h. jenachdem das Gefäß im Längs- oder Querschnitt getroffen wurde.

Diese Zellenhaufen bestehen aus großen Zellen mit großem, bläschenförmigem Kern; in größeren Haufen sieht man zentral einige abgestorbene Zellen zusammenliegen.

Das Ovarialgewebe im allgemeinen besteht aus einem zellreichen Bindegewebsstroma mit reichlichen Gefäßen. Man sieht zahlreiche Corpora albicantia und fibrosa; einige von ihnen enthalten Pigment, herstammend von untergegangenen roten Blutkörperchen. Nur die wenigsten Stellen zeigen aber diesen normalen Bau ohne Einlagerungen.

Der größte Teil des Gewebes ist von Zellen durchsetzt, die den oben beschriebenen Charakter zeigen. Diese Zellen sind, abgesehen von den oben schon beschriebenen Zellhaufen und -häufchen, die dem Inhalte der Gefäßlumina entsprechen, in Form von dünnen länglichen Strängen angeordnet, die meist nur aus einer Kette einzeln sich aneinanderreihender Zellen bestehen. Dazwischen liegen die scheinbar unversehrten zellreichen Bindegewebszüge.

Es handelt sich hiebei also um eine Einlagerung, um eine Einwachsung von Geschwulstzellen ohne Zerstörung der Grundsubstanz, sondern nur unter dem deutlichen Zeichen der Verdrängung. Irgendwelche Zeichen der Beteiligung der Bindegewebszellen am Wucherungsprozeß fehlen. Die spindligen Bindegewebskerne sind überall deutlich von den großen eingelagerten Zellen mit ihrem bläschenförmigen Kern zu unterscheiden.

Auffallend ist, daß die erwähnten Corpora fibrosa, vor allem auch das Corpus albicans mit geringem Blutreste, von außerordentlich zahlreichen Zellsträngen umgeben sind. In denjenigen, in welchen die bindegewebige Umwandlung schon weiter fortgeschritten ist, sieht man, entsprechend den weiter ausgebildeten Bindegewebszügen, auch Geschwulstzellenzüge im Innern dieses Körpers. Auch in der Wand verschiedener Follikel sieht man derartige Zellstränge, hier sogar schon zwei Stellen, an denen die Zellnester breiter sind und kleinste Knotenform angenommen haben.

Es handelt sich hier also um eine Ausbreitung der Geschwulstmasse, entsprechend dem Verlaufe der venösen

Gefäße, der Kapillaren, schließlich wohl auch der Gewebsspalten, und zwar unter Verdrängung des vorhandenen Gewebes.

Hieraus erklärt sich, um dies vorweg zu nehmen, die diffuse Vergrößerung des Organs und das Fehlen von Knoten.

Die Gefäße am Hilus, und zwar die größeren und mittleren, zeigen daneben zum Teil deutlich starke Verdickung der Intima.

2. Linkes Ovarium.

Das linke Ovarium ist nur wenig vergrößert. Der Schnitt wurde hier quer durch das Ovarium mit Ligamentum latum angelegt. Die Tube ist nicht getroffen.

Mikroskopisch zeigen die Gefäße am Hilus ebenfalls sehr starke Verdickung der Intima, vor allem das Hauptgefäß, dessen Lumen auf den dritten Teil reduziert erscheint. Am Eintritt der Gefäße sieht man einige Querschnitte durch gewundene, zum Teil auch Papillen tragende Drüsengänge mit zylindrischem Epithel. In der Substanz des Ovariums selbst sieht man einige ältere und jüngere fibröse Körper. Die Erscheinungen am venösen Gefäßsystem sind gleich denen des anderen Ovariums: am Hilus mit Zellen angefüllte Gefäße, aber in geringerer Anzahl als rechts. In der Ovarialsubstanz sind die kleinen und kleinsten venösen Gefäße erweitert und mit Geschwulstmassen ausgefüllt, die zum Teil noch von roten Blutkörperchen umgeben sind. Auch hier ist deutliches Einwuchern von Zellsträngen zwischen die Bindegewebsfasern wahrzunehmen. Am deutlichsten ist dies sichtbar in der Umgebung eines schmalen fibrösen Körpers, der noch einiges Blutpigment enthält. In der Nähe des Hilus findet sich auch bei diesem Ovarium eine Geschwulstzellenanhäufung, die mehr Knotenform darbietet.

Deutliche Wucherungen vonseiten des Bindegewebes fehlen auch hier; überhaupt ist die Ausdehnung des Prozesses hier eine viel geringere, indem nahezu die ganze untere Hälfte des Organs außer einigen Geschwulstzellenembolien im Innern kleiner erweiterter Gefäße, nicht pathologisch verändert ist.

Hervorheben will ich noch, daß man an dem Rande eines Corpus luteum mit beginnender fibröser Umwandlung sehr deutlich sehen kann, daß die neugebildeten, das frische Bindegewebe versorgenden Gefäße die Eingangspforten für die Geschwulstkeime auch in das Innere dieser Körper sind.

Der Prozeß ist also wesentlich derselbe wie auf der andern Seite, seiner Extensität nach, wenn er auch seiner Intensität nach etwas leichter ist.

3. Uterusausguß.

Der Uterus enthielt, wie oben erwähnt, einen blutigen Ausguß auf der aufgelockerten, scheinbar vergrößerten Schleimhaut. Der Ausguß sowohl, wie die Uteruswandung wurden mikroskopisch untersucht.

Der Ausguß besteht aus einem welligen, zum Teil maschigen Netz von Fibrinfäden; hie und da sieht man auch feinkörniges Fibrin, reichliche Reste roter Blutkörperchen und Blutpigment. Dazwischen kommen auch weiße pigmenthaltige Blutkörperchen vor.

Am Rande dieser Massen, d. h. am Rande der Uterusschleimhaut, sieht man deutlich die Schatten großer Zellen, deren Kern sich nicht mehr gefärbt hat. Anschließend daran, ganz am Rande, sieht man eine Partie, wo zwischen feinkörnigem, fädigem Fibrin, durchsetzt von Leukocyten und roten Blutkörperchen, große Zellen liegen mit großem, deutlich färbbarem, bläschenartigem Kern. In der Größe entsprechen sie den beschriebenen nekrotischen Zellen, ebenso an Größe und Aussehen den Geschwulstzellen in den Ovarien.

4. Uterus.

Die Schleimhautschichte ist in der inneren Hälfte sehr stark verändert. Einige Drüsen-, Längs- und Querschnitte, vereinzelt auch dichtere Reste des zellreichen Bindegewebsstromas lassen erkennen, daß es sich um ursprünglich normale Schleimhaut handelte. Der weitaus größte Teil des Gewebes ist aber jetzt von in Nestern zusammenliegenden großen Zellen mit bläschenförmigem Kern eingenommen, zwischen denen man deutlich, wenn auch äußerst schmale Reste des Bindegewebsstromas erkennen kann.

Nach außen schließt sich normale Schleimhaut mit normalem Stroma an, vermittelt durch eine Zone, in der schmälere, zum Teil nur einreihige Gruppen von Geschwulstzellen zwischen den feinen, kernreichen Bindegewebszügen liegen.

Auch hier sieht man nirgends Wucherungserscheinungen vonseiten des Bindegewebes.

Die Schleimhaut geht dann ohne Vermittlung in die Muscularis über, in deren tieferen Schichten die größeren Gefäße liegen, die zum Teil eine verdickte Intima erkennen lassen.

Das Bindegewebe in der Umgebung der größeren Gefäße ist hyalin degeneriert und kernarm.

In dem der Schleimhaut benachbarten Teil der Muscularis, ebenso auch in den mittleren Schichten, ganz vereinzelt in den der Serosa genäherten Teilen sieht man dünnwandige, kleinkalibrige Gefäße auf Längs- und Querschnitt mit Zellenhaufen uud -Strängen ausgefüllt, deren einzelne Elemente den oben beschriebenen Geschwulsttypus erkennen lassen. Es unterliegt keinem Zweifel, daß man in diesen Gefäßen die Zuleitungsapparate für die Geschwulstmassen in der Schleimhaut zu erblicken hat. Die größeren zuführenden Gefäße wurden nicht mehr getroffen, da der Schnitt in der Mitte der Spermatical- und Uteringefäße liegt.

Die Geschwulstmassen liegen zum Teil gegen das Uteruslumen hin und standen wohl in Zusammenhang mit dem Gerinnsel. Stellenweise sieht man auch in der Geschwulstmasse, und zwar in der Nähe der freien Oberfläche, große riesenzellenartige Gebilde, d. h. mehrere Kerne, zum Teil auch etwas fragmentiert, die in einem großen Protoplasmahof liegen.

5. Lunge.

Auch die Lunge wurde auf die Anwesenheit von metastatischen Carcinomherden untersucht. Dazu wurde ein Stück aus dem medialen basalen Rand des rechten Unterlappens genommen. Daselbst waren die Pleurablätter gegen das

Diaphragma zu miteinander verwachsen und schwielig verdickt. Gegen das Mediastinum und Pericard zu bestanden nur lockere Verwachsungen und Verklebungen. Der dazwischen liegende Abschnitt der Lunge zeigte makroskopisch keine Besonderheiten.

Im mikroskopischen Bilde sieht man, daß die Lungenalveolen im allgemeinen frei von Exsudat sind; nur in den äußersten medialen Partien ist das Gewebe verdichtet, bindegewebig induriert.

Die Pulmonalpleura ist mit feinfädigem, zum Teil auch körnigem Fibrin bedeckt, das stellenweise auch mehr schollig ist. Dasselbe erhebt sich auf dem nahezu vollständig intakten Pleuraepithel. Die einzelnen Zellen scheinen nur stellenweise etwas gequollen.

Das mediastinale Blatt der Pleura zeigt ebenfalls diese fibrinösen Auflagerungen. Sein Epithel ist größtenteils desquammiert: man sieht sie als große gequollene Zellen mit großem Kern im aufgelagerten Fibrin. An manchen Stellen, wo dichtere Fibrinmassen aufgelagert sind, sieht man, daß von dieser Seite aus auch schon Fibroblasten eingewuchert sind.

Gegen das Diaphragma zu sind die Pleurablätter fest verwachsen, sodaß nur noch bei Färbung auf elastische Fasern die Pulmonalpleura die ursprüngliche Grenzlamelle, und zwar sowohl der Pleura pulmonalis als auch diaphragmatica, erkennen läßt.

Sowohl im Lungengewebe als auch in den serösen Höhlen und im Mediastinalgewebe sieht man nun Krebszellennester.

Was zunächst die Lunge betrifft, so liegen sie hier in Form größerer Zellanhäufungen in den Gefäßen der interlobulären Septen, wo sie stellenweise ganze Ausgüsse des erweiterten Lumens bilden. Man sieht sie auch — und das ist sehr deutlich darstellbar durch Färbung auf elastische Fasern — in zahlreichen Lymphgefäßen, welche dem Lauf der Blutgefäße folgen.

Da, wo das Lungengewebe bindegewebig verdichtet ist, sieht man auch schon eine größere Gruppe kleinerer und größerer Herde zwischen den Bindegewebszügen.

In der Lungenpleura sieht man auf beiden Seiten keine Krebszellennester, dagegen sind das Pleurablatt des Mediastinums, des Diaphragmas und des darunterliegenden Gewebes (Binde- und Fettgewebe, sowie auch die Muskulatur) hochgradig verändert.

Was zunächst das mediastinale Blatt und das mediastinale Gewebe anlangt, so sieht man hier in einigen mittelgroßen Gefäß-Quer- und -Längsschnitten, hauptsächlich in den Bindegewebszügen, die das mediastinale Fettgewebe durchziehen, Krebszellnester liegen.

In den Lymphspalten des schwielig verdickten visceralen Pericards, das noch mit in den Schnitt kam, sieht man deutlich kleinere und größere Carcinomnester liegen.

Im Fettgewebe finden sich zahlreiche bindegewebig indurierte Stellen, die dicht durchsetzt sind von kleinen, nur aus wenigen Zellen bestehenden Carcinomnestern. An ihrer Peripherie sieht man zwischen den noch gut erkennbaren Fettkugeln vereinzelte kleinste Gruppen von Geschwulstzellen liegen, welche zum Teil deutlich erkennbar dem Verlauf der feinen Kapillaren gefolgt sind.

Im mediastinalen Pleurablatt sieht man ebenfalls kleine Zellstränge und Geschwulstzellengruppen, ja sogar in den fibrinösen Auflagerungen, zum Teil auch scheinbar frei zwischen dem Rest des Pleuraraums, kann man Geschwulstzellen vereinzelt und in Gruppen nachweisen.

Dieser Prozess ähnelt sehr dem oben für den Uterus beschriebenen, wo auch in den fibrinösen Auflagerungen derartige Geschwulstzellenhaufen nachzuweisen sind.

Ganz ähnliche Verhältnisse trifft man auch in der schwielig veränderten Pleura diaphragmatica und in dem darunter liegenden Fettgewebe. Hervorgehoben sei noch, daß die zwischen den beiden elastischen Lamellen der Pleura liegende zellreiche Bindegewebsmasse auch reichlich kleine Stränge und Nester von Carcinomzellen enthält, welche, wie

deutlich erkenntlich, vom mediastinalen Gewebe aus hineingewuchert sind. Man sieht nämlich derartige Nester hauptsächlich in nächster Nähe von den oben beschriebenen größeren Geschwulstherden des mediastinalen Fettgewebes, gewissermaßen Ausläufer desselben darstellend; die elastische Grenzlamelle ist an diesen Stellen auch unterbrochen. An einer Stelle scheint es, als ob die Geschwulst auch von außen in die Lungenpleura eingebrochen wäre, bei genauer Betrachtung und Färbung auf elastische Fasern erkennt man aber an der Unversehrtheit der elastischen Grenzlamelle der Lungenpleura, daß es sich um einen von der Lunge aus entstandenen lymphogenen Geschwulstherd handelt.

Die Muskulatur des Diaphragmas, welche zum Teil noch in den Schnitt kam, ist ebenfalls dicht von Krebszellennestern durchsetzt, welche in bindegewebig veränderter Umgebung liegen; die nicht von Geschwulstzellen durchsetzten Teile der Muskeln sind bindegewebig induriert und enthalten nur noch Reste von Muskelfasern.

6. Haut.

Die Haut war, abgesehen von der Operationsstelle, makroskopisch nirgends derartig verändert, daß man Geschwulstknoten hätte sehen oder fühlen können. Trotzdem wurde ein Stück der Bauchhaut untersucht und nach dem Herausschneiden konnte man ein nicht ganz linsengroßes Knötchen im subkutanen Fettgewebe erkennen.

Mikroskopisch ist das Corium dicht durchsetzt von kleinen und kleinsten Carcinomzellennestern. Das nämliche Bild gibt auch der direkt angrenzende Teil des subkutanen Fettgewebes.

Der erwähnte kleine Knoten findet sich etwas weiter vom Corium entfernt. Ein weiterer Herd findet sich in einem derberen, das Fettgewebe durchziehenden Bindegewebszug in der Nähe der Muskulatur.

Die Herde im Corium bestehen meist aus schmalen Zügen, welche dem Bündelverlauf entsprechend gerichtet sind, und durchsetzen ziemlich gleichmäßig das Gewebe, reichen stellenweise bis dicht unter das Epithel, indem sie sich auch noch

bis in die Papillen hineinerstrecken. Das Epithel selbst aber ist vollständig unversehrt. Ab und zu findet man auch kleinste Lymphocytenherde.

Die elastischen Fasern haben sich größtenteils noch erhalten, zeigen aber doch meist Zerbröckelungs- und Zersprengungserscheinungen, indem sie von wuchernden Zellen durchbrochen werden; nur an Stellen stärkerer krebsiger Wucherung sind sie verloren gegangen.

Um die Herde im subkutanen Fettgewebe zu schildern, ist es am besten, vom oben erwähnten kleinen Knoten auszugehen. Das Zentrum dieses Knotens besteht aus dicht beieinander liegenden Zellnestern vom Charakter der beschriebenen Carcinomzellen. Zwischen ihnen liegt ein äußerst zartes fibrilläres Bindegewebe, in dem hier und dort auch noch einige erhaltene Fettkugeln zu sehen sind. An einzelnen Stellen sind diese Fettkugeln auch unmittelbar von Carcinomzellen umgeben.

Betrachtet man die Randpartien des Knötchens, so treten die Fettzellen häufiger auf; man sieht hier sehr schön, in welcher Weise sich die Carcinomzellen im Fettgewebe weiter verbreiten; sie folgen nämlich dabei dem Verlauf der feinen, zwischen den Fettzellen durchziehenden Capillaren derart, daß schließlich die einzelnen Fettzellen mit ihren Fetttropfen isoliert werden durch ringförmig angeordnete Krebszellenanhäufungen; diese liegen zunächst nur in einfacher Lage um die Fettzelle herum, durch stete Vergrößerung wird diese schließlich komprimiert, durchbrochen und zuletzt vom Geschwulstgewebe ersetzt. Es ist bemerkenswert, wie lange die Fettzelle diesem Hereinwuchern Widerstand entgegensetzt, ebenso, wie geringfügig die Beteiligung des Bindegewebes am Wucherungsprozeß ist.

Einen sehr merkwürdigen Befund stellen große protoplasmareiche Zellen dar, welche die Geschwulstzellen um ein Mehrfaches an Grösse übertreffen. Sie bestehen aus einem feinkörnigen Protoplasma, dessen Zentrum von feinen, nach Art von Kernen sich färbenden Körnchen eingenommen ist. Man sieht dieselben zum Teil zwischen den Carcinomzellen liegen, zum Teil aber auch in den Fettzellen, und zwar

derart, daß sie als veränderte Kern- und Protoplasmareste derselben imponieren. Sehr oft macht es auch den Eindruck, als ob diese Zellen den letzten Überrest der ursprünglichen Fettzelle darstellen, doch bleibt die Frage noch zu entscheiden, ob es sich nicht um Krebszellen handelt, die infolge der Resorption von Fett sich derartig verändert haben. Jedenfalls handelt es sich um das Produkt eines hochgradigen Quellungs- und Zerbröckelungsvorgangs des Kerns und des Protoplasmas. In Knoten, die das Fettgewebe vollständig verdrängt haben, wo also keine Fettkugeln mehr zu sehen sind, kann man die beschriebenen, als Kernderivate aufzufassenden Körnchen gruppenweise und vereinzelt liegen sehen, ohne daß der Protoplasmahof noch wahrzunehmen ist. Man muß wohl annehmen, daß es sich hiebei um die letzten Überbleibsel dieser Zellen handelt.

Es gelang mir, diese Zellen in reichlicher Anzahl nur im Fettgewebe nachzuweisen, bei genauer Durchsicht auch im mediastinalen Fettgewebe. Der erwähnte Herd in dem bindegewebigen Zug, nahe der Muskulatur, ähnelt dem eben beschriebenen.

Bemerkenswert ist hier nun noch die stärkere Füllung der Gefäße, die Anwesenheit stark erweiterter Venen und eine ziemlich reichliche Emigration von Lymphocyten in der Umgebung einzelner Gefäße. An den Schweißdrüsen konnten nirgends Veränderungen nachgewiesen werden, und an Stellen stärkerer Ausbreitung des Wucherungsprozesses waren sie natürlich auch zu grunde gegangen.

Ein weiter untersuchtes Hautstück zeigte genau dieselben Veränderungen. Dazu kommen noch im Bereich des Unterhautzell- und Fettgewebes leichte Stauungserscheinungen, bestehend in Auflockerung der kollabierten Bündel mit Quellung der Bindegewebs- und Fettzellen.

7. Leber.

Das letzte untersuchte Organ ist die Leber. In der Leber waren, wie schon im Sektionsprotokoll erwähnt, makroskopisch kleine Geschwulstknötchen zu erkennen, jedoch nur in geringer Anzahl.

Im mikroskopischen Bilde kann man nun eine große Anzahl milliarer Geschwulstherde neben den schon makroskopisch sichtbaren größeren nachweisen.

Die größeren Knötchen bestehen aus kleinen, strangförmig angeordneten Krebszellennestern, zwischen denen die Leberzellen zu Grunde gegangen sind und nun nur noch ein feines, fibrilläres Bindegewebe zu sehen ist. Sie entsprechen in der Anordnung genau dem Verlauf der intraacinösen Kapillaren. An den Randpartien dieser Bläschen sieht man zwischen den einzelnen Zellnestern Reste atrophischer Leberzellenbalken; schließlich noch weiter nach außen sieht man wohlerhaltene Leberzellenbalken und zwischen ihnen die intraacinösen Kapillaren ausfüllende, vereinzelte oder zu zweien und dreien zusammenliegende Geschwulstzellen.

Derartig vereinzelt oder in Gruppen zusammenliegende Geschwulstzellen kann man allenthalben an sehr vielen Stellen des Leberparenchyms nachweisen. Auch in den Zentralvenen lassen sich kleine Geschwulstpfröpfe wahrnehmen. Von den vereinzelt liegenden Geschwulstzellen bis zu den größeren Knoten kann man alle möglichen Übergänge, was die Größe der Herde anbetrifft, erkennen.

Neben diesen Geschwulstzellen sieht man nun aber im ganzen Leberparenchym zerstreut reichliche Ansammlung von Lymphocyten in den intraacinösen Kapillaren.

Sehr interessant ist auch der Befund in den größeren Pfortaderästen. Ein größerer Ast, im Längsschnitt getroffen, enthält neben dem Schatten roter Blutkörperchen reichlich mononukleäre Lymphocyten, daneben reichlich vereinzelte, zum Teil zu zweien, zum Teil auch in Ketten zu vieren angeordnete polygonale Zellen, die nach Größe und Färbung den Geschwulstzellen gleichen. Besonders die vereinzelt oder zu zweien liegenden Zellen sind sehr häufig anzutreffen. An einer Stelle sieht man auch einen mittelgroßen Pfortaderast vollständig von einem Geschwulstzellenembolus ausgefüllt.

Leider konnten Milz, Knochenmark, Muskulatur und Lymphdrüsen keiner mikroskopischen Untersuchung unter-

zogen werden, da von diesen Organen nichts aufgehoben worden war; man kann aber mit Sicherheit annehmen, daß man auch in diesen verschleppte Geschwulstkeime hätte nachweisen können.

Fälle von allgemeiner Carcinose, wie der eben geschilderte, werden nur sehr selten beobachtet. In der einschlägigen Literatur ist mir nur ein Fall aufgestoßen, der einige Ähnlichkeit mit dem unseren aufweist. Kantorowics nämlich berichtet im Zentralblatt für allgemeine Pathologie über einen Fall von allgemeiner Carcinose, nach Einbruch eines Mamma-Carcinoms in die Vena subclavia mit Verschleppung in die Lunge und neuem Durchbruch in die Lungenvene.

Ich will über den Fall kurz berichten.

Frau S., 51 Jahre alt, wurde am 2. Januar 1893 wegen Brustkrebs operiert. Amputatio mammae. Wegen Recidiv am 4. März 1893 wieder Aufnahme in das Krankenhaus.

Klinischer Befund: Etwas somnolente Person. Rechter Arm stark geschwollen.

Auf der Brust rechts ein fünfmarkstückgrosser Schorf. In den Schorf laufen zwei Narben aus. Eine Narbe oberhalb des Schlüsselbeins. Die Haut der ganzen Brustgegend, die Achselhöhle, obere und untere Schlüsselbeingrube, rechtsseitige Halsgegend fühlen sich induriert an. Zahllose Knoten. Rechts reichliches pleuritisches Exsudat.

8. März Exitus.

8. März Sektion.

Diagnose: Operiertes rechtsseitiges Mamma-Carcinom. Übergreifen auf die Vena subclavia dextra, die Brustmuskulatur, die rechte Pleura etc. Rechtsseitiger Pleuraerguß. Kompression der rechten Lunge. Krebsmetastasen in den Lungen und den Pleuren. Übergreifen auf die Lungenvenen. Metastasen in Leber, Herz, Schilddrüse, Magen, Darmschleimhaut, Nieren, Nierenbecken, Nebennieren, Harnblasen, Scheidenschleimhaut, Uterusschleimhaut, Uterusmuskulatur, Tube, Peritoneum, Pankreas, Gallensteine; Oedem des rechten Armes.

Die Metastasen in sämtlichen oben aufgeführten Organen zeigten kleine und kleinste Knötchenform oder knotige Hervorhebungen an der Oberfläche der betreffenden Organe.

Dadurch also unterscheidet sich dieser Fall von dem unseren: die Art der Metastasenbildung in Knoten- und Knötchenform hier — bei unserem Falle die merkwürdige diffuse Einlagerung der Carcinomzellen in die Organe.

Beide Fälle aber haben die kolossale Verbreitung der Carcinomzellen über den ganzen Körper gemeinsam, und weiter gibt auch die von Kantorowics angestellte mikroskopische Untersuchung der Organe, wie unser mikroskopischer Befund ein schönes Bild von der Beteiligung des Blutgefäßsystems bei der Metastasenbildung.

Kantorowics konnte bei seinem Falle schon makroskopisch den Nachweis führen, „daß der Eintritt von Krebszellen in den großen Kreislauf von einem Lungencarcinom unter Vermittelung einer Lungenvene erfolgt ist und also die beschriebenen Magen- und Darmcarcinome auf dem Blutwege entstanden sind".

Auch Borst hat nach primärem Brustkrebs massenhafte Carcinommetastasen in den Lungen, Klein- und Großhirn, im Pankreas, in den Nieren beobachtet; eine genauere Beschreibung dieses Falles konnte ich jedoch nirgends finden.

Außer diesen beiden Beobachtungen ist mir keine Beschreibung einer allgemeinen Carcinose wie der unseren und einer Metastasierungsart wie in unserem Falle aufgestoßen.

Zum Schlusse will ich kurz gefaßt noch einmal alles das zusammenfassen, was unser Fall für interessante Einzelheiten bietet.

Wir haben es mit einer rasch wachsenden und rasch recidivierenden Geschwulst zu tun. Die Metastasierung der Krebszellen erfolgt, von der Verbreitung am Thorax abgesehen, zweifellos infolge Einbruches derselben in die Blutbahn. Überall ist Verstopfung der kapillaren und kleinen Venen durch Krebszellen nachzuweisen. Sehr frühzeitig erfolgte sodann von da aus ein Einbruch der Carcinomzellen in die Lymph-

bahn, wie dies am besten an den Zellanhäufungen in den dem Lauf der Blutgefäße folgenden Lymphgefäßen in der Lunge zu sehen ist (besonders bei Färbung auf elastische Fasern!).

Die Metastasierung ist eine allgemeine, in allen Organen sind Krebszellen nachzuweisen, aber die Metastasen zeigen nicht wie gewöhnlich Knoten- und Knötchenform oder knotige Hervorhebungen an der Oberfläche der Organe, wir sehen vielmehr an den metastatisch ergriffenen Organen hauptsächlich eine gleichmäßige Vergrößerung des ganzen Organs; nur selten treten kleine Knötchen auf. Das schönste Bild geben uns in dieser Beziehung die beiden Ovarien.

Im mikroskopischen Bilde erklärt sich diese auffällige gleichmäßige Vergrößerung der Organe dadurch, daß wir eine ganz diffuse Durchsetzung des Organs von Krebszellen konstatieren können. Merkwürdig ist hiebei das Verhalten des Bindegewebes, das sich in keiner Weise an dem Wucherungsprozesse beteiligt, größtenteils vollständig unversehrt bleibt und höchstens leichte Verdrängungserscheinungen zeigt.

Die Zellen in den Carcinommetastasen zeigen größtenteils einen lockeren Zusammenhang und haben öfters Neigung, sich loszubröckeln. Das beste Wachstum der Zellen ist stets dort zu finden, wo ihnen der geringste Widerstand vonseiten einer anderen Gewebsart geleistet wird, oder an Stellen, wo sie sich gegen das freie Lumen eines Organs ausbreiten können. So sehen wir ein besonders starkes Wuchern der Carcinomzellen an der Schleimhautoberfläche des Uterus gegen das Lumen zu und losgelöste Krebszellen in dem Uterusausgusse. Das nämliche Bild bietet der Befund an der Pleuraoberfläche und im mediastinalen Fettgewebe.



Literatur über Metastasenbildung.

Acker: Zur Pathogenese der Geschwulstmetastase. (D. Archiv f. klinische Medizin XI. 1873.)

Borst: Geschwülste.

Goldmann: Verbreitungswege bösartiger Geschwülste. (Beitr. v. Bruns XVIII. 1897.)

André: Entstehung der Geschwulstmetastasen auf embolischem Wege. (Virch. Arch. 61. Band 1874.)

Kantorowics: Pathogenese der allgemeinen Carcinomatose. (Cbl. f. allg. Path. IV. 1893.)

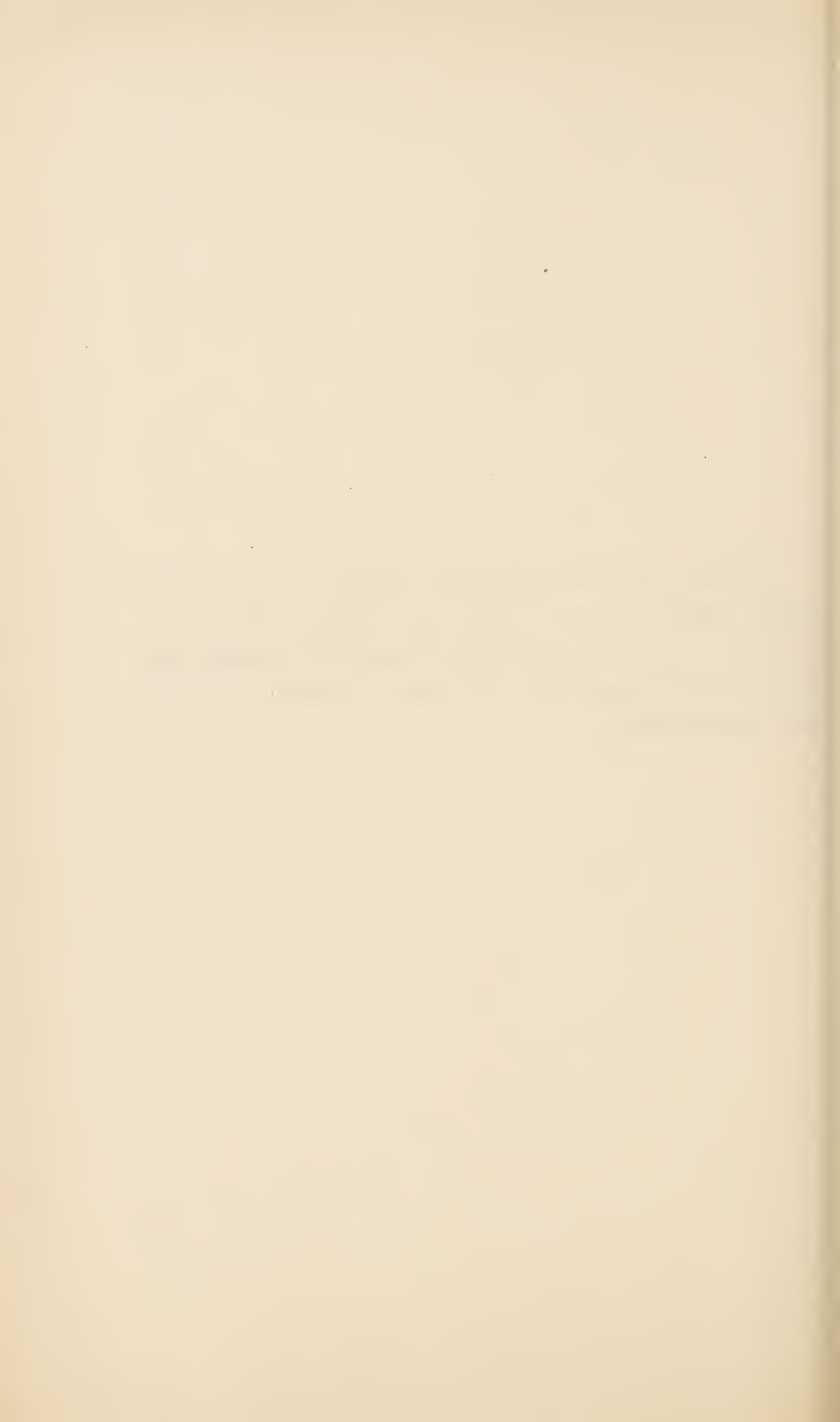
Petrik: Verbreitung des Carcinoms in den Lymphdrüsen. (D. Zeitschr. f. Chir. 32. Band 1891.)

Zahn: Über Geschwulstmetastasen. (Virch. Arch. 117. Bd. 1889.)

Rieder: Über die embolische Geschwulstmetastase. Inaug.-Dissertation Dorpat 1878.)



Für die gütige Anweisung des Themas zu vorliegender Arbeit erlaube ich mir, Herrn Geh. Hofrat Professor Dr. Ziegler, sowie für die überaus freundliche Unterstützung bei der Ausarbeitung Herrn Dr. Ziegler meinen herzlichen Dank auszusprechen.



Lebenslauf.

Verfasser, evangelischer Konfession, geboren am 24. Oktober 1879 als Sohn des evangelischen Pfarrers August Graf zu Partenstein in Unterfranken, besuchte das Gymnasium zu Lohr a. M. und zu Nürnberg, welch letzteres er mit dem Zeugnis der Reife am 14. Juli 1898 verließ. Er besuchte die Universitäten Erlangen (4 Semester), Berlin (3 Semester), Freiburg (3 Semester). Die ärztliche Vorprüfung bestand er 1901 in Erlangen. Die ärztliche Hauptprüfung im Frühjahr 1903 zu Freiburg.






J. L. STICH,
1845
1677
1882
Buchdruckerei
Nürnberg.